

# 系统性红斑狼疮合并巨噬细胞活化综合征的诊治进展

龚 蕾, 唐 琳\*

重庆医科大学附属第二医院风湿免疫科, 重庆

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

## 摘 要

巨噬细胞活化综合征(MAS)是一种继发于风湿免疫疾病的噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH), 是一种罕见的、危及生命的过度炎症性疾病。巨噬细胞活化综合征的典型临床症状包括持续高热、皮疹以及肝和脾的肿大, 实验室的检测结果显示患者的血细胞数量减少, 伴有高甘油三酯或低纤维蛋白原、高铁蛋白血症和转氨酶水平上升等现象。在全身性幼年特发性关节炎(sJIA)和成人发病斯蒂尔氏病(AOSD)中, 巨噬细胞活化综合征的发病率较高, 但目前有越来越多的学者对系统性红斑狼疮患者发生巨噬细胞活化综合征进行了报道。巨噬细胞活化综合征病情复杂, 进展凶险, 若误诊或延误治疗时机, 可能造成无法挽回的不良结果, 所以早期识别巨噬细胞活化综合征并进行诊治就显得十分必要。本文通过检索Pubmed数据库, 对系统性红斑狼疮合并巨噬细胞活化综合征的诊治进展做一综述。

## 关键词

系统性红斑狼疮, 巨噬细胞活化综合征, 发病机制, 影响因素, 治疗

# Advances in the Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Macrophage Activation Syndrome

Lei Gong, Lin Tang\*

Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 28<sup>th</sup>, 2025; accepted: Feb. 21<sup>st</sup>, 2025; published: Feb. 28<sup>th</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 龚蕾, 唐琳. 系统性红斑狼疮合并巨噬细胞活化综合征的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1989-1995. DOI: 10.12677/acm.2025.152561

## Abstract

Macrophage activation syndrome (MAS), a hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) secondary to rheumatic immune disease, is a rare, life-threatening hyperinflammatory disease. Typical clinical symptoms of macrophage activation syndrome include persistent high fever, rash, and enlargement of the liver and spleen, and laboratory tests show a decrease in the number of blood cells in the patient, with high triglycerides or low fibrinogen, ferritinemia, and elevated aminotransferase levels. The incidence of macrophage activation syndrome is high in systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and adult-onset Still's disease (AOSD), but more and more scholars have reported the occurrence of macrophage activation syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Macrophage activation syndrome is complex and progresses dangerously, and if it is misdiagnosed or delayed, it may cause irreversible adverse results, so it is necessary to identify and treat macrophage activation syndrome early. This article reviews the progress in the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus complicated with macrophage activation syndrome by searching the Pubmed database.

## Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Macrophage Activation Syndrome, Pathogenesis, Influencing Factors, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)是危及生命的系统性高度炎症综合征,与潜在的致命细胞因子风暴有关,在1939年被首次描述,并在之后逐渐定义各种类型的原发性和继发性HLH,其中原发HLH是罕见且严重的免疫系统疾病,常由常染色体或性染色体基因缺陷导致,通常在婴儿早期发病,但也有在青少年和成人中出现的报道[1];继发HLH可以在感染、肿瘤、风湿性疾病等触发因素下出现[2][3]。继发于风湿免疫疾病的HLH被称为巨噬细胞活化综合征(MAS)。诱发MAS的风湿免疫疾病多种多样,本文就系统性红斑狼疮合并巨噬细胞活化综合征的诊治进展做一综述。

## 2. SLE 合并 MAS 的流行病学

系统性红斑狼疮患者中发生巨噬细胞活化综合征的实际发病率尚不清楚,因为目前研究尚局限于小规模病例或个案报道。有文献显示,SLE中患者的MAS患病率约为0.9%~4.6%[4],但目前有越来越多的学者对系统性红斑狼疮背景下发生的巨噬细胞活化综合征进行了报道,与SLE相关的MAS可能比以前认识到的更常见,目前SLE中的MAS可能存在认识尚不充分,所以SLE合并MAS的实际发病率可能被低估。

## 3. SLE 合并 MAS 的发病机制

目前系统性红斑狼疮患者发生巨噬细胞活化综合征的机制尚不明确,但其可能因为全身性过度炎症导致巨噬细胞过度免疫激活状态[5]。正常情况下细胞毒性细胞能够引起过度活化的巨噬细胞和T细胞

凋亡,进而控制炎症反应的程度。但促炎细胞因子,尤其是 IL-6 大量分泌,会削弱 NK 细胞的溶细胞功能,这种功能的缺失可能会导致免疫系统受到过度的刺激,NK 细胞和 CD8+T 淋巴细胞无法裂解活化的抗原呈递细胞(APC)可能会触发下游促炎细胞因子级联反应的扩增。细胞因子的风暴反过来会激活巨噬细胞,从而引发多个器官的功能失调。几种细胞因子,包括肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)- $\gamma$  和许多白细胞介素,如 IL-1、IL-18 都与此过程有关[6]-[8]。

#### 4. SLE 合并 MAS 的临床表现

SLE 是全身多器官系统受累的自身免疫性疾病,临床表现具有高度异质性,全身症状(如发热、疲乏)是起病的表现之一,皮肤粘膜、肌肉骨骼、肾脏、神经精神系统、肺、心脏、消化系统、血液等亦可受累[9]。MAS 的本质是全身性过度炎症,首发临床表现常为持续性中至高热,对非甾体药物应答不佳,使用糖皮质激素后可缓解。体格检查可见全身皮疹、肝脾肿大、淋巴结肿大。此外,部分患者可出现精神萎靡、易激惹、癫痫、共济失调、脑膜刺激征等神经精神症状及肾功能下降、由低纤维蛋白原及血小板下降所致的自发性出血和瘀斑等。水肿、紫癜、呼吸困难、弥漫性出血、黄疸和脓毒症样外观是伴有器官衰竭发作的严重 MAS 的极端情况。由于 SLE 和 MAS 均可出现发热、出血、瘀斑、神经精神症状等,临床表现上 MAS 可能模拟 SLE,以至于发生在 SLE 背景下的 MAS 有时难以早期诊断,若误诊或延误治疗时机,可能造成无法挽回的不良结果。

#### 5. SLE 合并 MAS 的辅助检查

SLE 患者一般实验室检查可见红细胞沉降率升高、血小板减少、白细胞减少、贫血、淋巴细胞减少、尿蛋白、肝功能不全、肌酐升高、低补体、凝血象和 D 二聚体异常等,除此之外可有双链 DNA 升高,抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗磷脂抗体等阳性[10]。因为 SLE 病情活动时也会出现白细胞和血小板的下降,在临床上仅依靠血常规的改变较难及早鉴别 MAS 的存在。但当 MAS 发生时,患者血清中可发现铁蛋白急剧升高,Carl Allen 等人报道,铁蛋白水平超过 10,000  $\mu\text{g/L}$  对噬血细胞综合征的敏感性为 90%,特异性为 96% [11]。患者通常还会出现转氨酶升高、甘油三酯升高、胆红素升高、乳酸脱氢酶升高,有条件行可溶性 CD25 检测的医疗中心可检测到 sCD25 水平的显著升高。随着病情的发展,MAS 患者可检测到纤维蛋白原的下降。MAS 病程中巨噬细胞活化诱发炎症因子释放,血浆中可检测到包括 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  在内的许多白细胞介素如 IL-1、IL-18、IL-6、IL-10 等处于极高水平。行骨髓涂片/活检及淋巴结、肝活检时可发现巨噬细胞吞噬血细胞现象,但并非所有 MAS 患者的涂片或活检标本均能检测到噬血现象的发生[12]。对于合并神经表现的 MAS 患者,颅磁共振成像(MRI)病理性中枢神经系统改变的影像学证据可有白质信号改变、脑容量丢失、水肿、脑室扩大和脑内钙化等表现,部分患者可有脑脊液检验异常[13]。此外,因为很少在成年 HLH 患者中检测到异常基因,故不常规进行 HLH 相关功能学筛查,但对于反复发作的患者,可考虑基因检查。

#### 6. SLE 合并 MAS 的诊断标准

目前尚无 SLE 合并 MAS 的确定的诊断标准,常用 MAS 诊断标准有 HLH-2004、HLH-2009 及 HScore,此外 2016 年由 EULAR/ACR/PRINTO 制定的 sJIA-MAS 诊断标准和 2019 年制定的 MS 评分也可以予以参考。

##### 6.1. HLH-2004 诊断标准

1991 年组织细胞学会发现并提出了 HLH 的诊断指南,经过 2004 年修订,形成了 8 个 HLH 相关标准,满足以下 8 项诊断标准中至少 5 项可以诊断 HLH: ① 持续发热;② 脾肿大;③ 影响外周血中三

个谱系中至少两个谱系的血细胞减少: 血红蛋白  $< 90 \text{ g/L}$  (小于 4 周的婴儿血红蛋白  $< 100 \text{ g/L}$ ), 血小板计数  $< 100 \times 10^9/\text{L}$ , 中性粒细胞绝对值  $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ; ④ 高三酰甘油血症(空腹三酰甘油  $\geq 3.0 \text{ mmol/L}$  或  $265 \text{ mg/dl}$ )和/或低纤维蛋白原血症(纤维蛋白原  $\leq 1.5 \text{ g/L}$ ); ⑤ 骨髓或脾脏或淋巴结中的噬血细胞增多但无恶性肿瘤证据; ⑥血清铁蛋白  $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ; ⑦ 低或无 NK 细胞活性; ⑧ 血清可溶性白介素-2 受体水平  $\geq 2400 \text{ U/ml}$  [14] [15]。除此之外, 分子诊断符合 HLH 也可诊断。HLH-2004 标准中包含的 NK 细胞活性和 sCD25 检测对大多数临床医生来说并不容易获得。此外, 此标准是为原发性 HLH 开发的, 对于 MAS 患者而言诊断率敏感性略低, 严格使用 HLH-2004 标准可能会延迟初始表现较轻患者的诊断。

## 6.2. HLH-2009 诊断标准

在 2009 年组织细胞学会对上述诊断标准进行了适度修改, HLH-2009 诊断标准包括: ① 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症或 X 连锁淋巴增生综合征(XLP)的分子诊断; ② 或临床表现至少符合以下四项中的三项: 发热、血细胞减少(至少两系减少)、脾肿大、肝炎; 实验室检查需要至少符合以下四项之一: 噬红细胞作用、sIL-2R 增高、血清铁蛋白增高、NK 细胞功能缺乏或显著不足; 其他佐证 HLH 诊断标准有甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症、低钠血症[16] [17]。

## 6.3. 噬血细胞综合征诊断评分 HScore

2014 年 Laurence Fardet 等人开发了一套加权标准, 称为 HScore [18], 用于反应性噬血细胞综合征的诊断评分, 此评分包括 9 个适当加权的临床、生物学和细胞学变量: ① 将已知的免疫抑制评为 18 分(已知的免疫抑制解释为人类免疫缺陷病毒阳性或正在接受长期免疫抑制治疗); ②  $38.4^\circ\text{C}$  和  $39.4^\circ\text{C}$  之间的发热评为 33 分; 大于  $39.4^\circ\text{C}$  的发热评为 49 分; ③ 肝肿大或脾肿大评为 23 分, 肝肿大及脾肿大为 38 分; ④ 两个谱系血细胞减少评为 24 分, 三个谱系血细胞减少评为 34 分; ⑤ 铁蛋白在  $2000\sim 6000 \text{ ng/ml}$  之间评为 35 分, 铁蛋白  $> 6000 \text{ ng/ml}$  时评为 60 分; ⑥ 甘油三酯在  $1.5\sim 4 \text{ mmol/L}$  之间评为 44 分, 甘油三酯  $> 4 \text{ mmol/L}$  时评为 64 分; ⑦ 纤维蛋白原  $< 2.5 \text{ g/L}$  评为 30 分; ⑧ 血清天冬氨酸氨基转氨酶  $> 30 \text{ U/L}$  评为 19 分; ⑨ 骨髓穿刺物有噬血现象评为 35 分。Hscore 被证实具有良好的诊断性, 因此近年来也被用于危重患者 HLH 的诊断, 特别是在 COVID-19 大流行期间。与 HLH-2004 和 HLH-2009 相比, HScore 没有将 NK 细胞活性和 sCD25 检测纳入诊断范畴, 增加了免疫抑制诊断标准。经验证, HScore 临界值为 169, 敏感性为 93%, 特异性为 86% [19]。

## 7. SLE 合并 MAS 的治疗

### 7.1. 一线治疗——糖皮质激素

目前尚没有统一的治疗方案, 对于 SLE 合并 MAS 的治疗常借鉴于 HLH 及其他风湿免疫疾病合并 MAS 的治疗经验。对于 MAS 的一线治疗方案主要是大剂量糖皮质激素甚至于甲泼尼龙冲击治疗( $15\sim 30 \text{ mg/(kg}\cdot\text{d)}$ , 持续 3~5 日)。对于皮质类固醇, 当涉及中枢神经系统时, 应首选地塞米松, 因地塞米松相较于泼尼松能更轻易穿过血脑屏障[20]。环孢素 A 可以作为联合糖皮质激素治疗或者辅助治疗的选择, 少数也使用他克莫司。血液科医师及肿瘤科医师可能更愿意将依托泊苷作为联合治疗。在 Pierre-Edouard Gavand 等人对 89 例 SLE 成人患者 103 次 MAS 发作的研究中, 有大约三分之二的病例单独使用类固醇是有效的。少部分患者因初始严重程度而接受环磷酰胺或依托泊苷作为一线治疗[21]。除了糖皮质激素、依托泊苷、环孢素以外, 对于病情危重的患者, 还可予以血浆置换和丙种球蛋白治疗。

### 7.2. 二线治疗——生物制剂

随着生物制剂的出现, MAS 的治疗有了新的武器, 即细胞因子靶向疗法。在 MAS 的动物模型中发现



干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )的过量产生并具有致病性, Fabrizio De Benedetti 等人对 emapalumab 治疗巨噬细胞活化综合征的疗效和安全性进行了研究, 证明 IFN- $\gamma$  是 MAS 的重要驱动因素。emapalumab 的使用可导致高剂量糖皮质激素治疗失败患者的 MAS 缓解, 但在治疗过程中需注意定期筛查病毒感染, 尤其是巨细胞病毒[22]。

用 anakinra 阻断白细胞介素-1 (IL-1)受体可有效治疗 MAS。anakinra 是一种重组 IL-1 受体拮抗剂, 静脉注射比皮下注射阿那白滞素治疗巨噬细胞活化综合征更为被认可, 因为其能达到更高和更快的最大血浆浓度, 且静脉给药可以穿过血脑屏障[23][24]。anakinra 被认为是一种安全、有效、耐受性良好且经济友好的治疗方案, 对那些患有血小板减少症、皮下水肿、神经功能障碍的非常年轻的住院患者也有好处[25]。目前也有活动性系统性红斑狼疮引发的巨噬细胞活化综合征使用 anakinra 成功治疗的报道[26]。

托珠单抗是一种人源化抗白细胞介素-6 受体单克隆抗体, 对于早期治疗以大剂量皮质激素为主; 但却无法实现疾病缓解的 AOSD 伴 ILD 的严重病例, 在证明 MAS 存在后使用托珠单抗治疗获得了快速有效的治疗成功[27], 也有研究对常规治疗失败后的 sJIA-MAS 患者使用托珠单抗治疗被证明安全有效[28], 但一些研究表明, MAS 可能在接受托珠单抗治疗的 s-JIA/AOSD 患者中发生, 应警惕可能诱发治疗相关 MAS [29]。

IL-18 被明确作为一种有效的 IFN- $\gamma$  诱导剂, 其活性通过高亲和力、天然存在的 IL-18 结合蛋白(IL-18BP)来平衡, IL-18 的过量生产是 MAS 的一个标志, 这表明 IL-18/IL-18BP 平衡在巨噬细胞活化综合征 (MAS)中可能失调[30]。但是, 遗憾的是, 目前缺乏关于 IL-18BP 在 MAS 中治疗效果的临床研究。

Ruxolitinib 是一种口服 JAK1 和 JAK2 抑制剂, Asra Ahmed 等人对 ruxolitinib 在继发性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症成人中的活性和安全性进行了前瞻性研究, 发现所有接受方案治疗的 5 名患者在治疗后血细胞减少症都得到了显著改善, 观察到症状和疾病相关实验室异常的快速消退, 并导致了相对快速的皮质类固醇停药和出院[31]。Ji In Jung 等人描述了一例 SLE 合并噬血细胞综合征患者, 糖皮质激素和环孢菌素难治, 使用 ruxolitinib 治疗后患者的神经系统表现、发热和实验室异常迅速改善, 糖皮质激素剂量成功减量, 且蛋白尿和尿管型消失[32]。这表明阻断 JAK-STAT 通路可能是治疗 SLE 合并 MAS 的潜在治疗策略。目前已经有多篇病例报告描述了 Ruxolitinib 的安全性和有效性, 但是使用时需要注意感染的发生, 特别是肺孢子菌肺炎[33]。

### 7.3. 支持疗法

除了免疫调节外, 也需注意对合并症的治疗。对于合并感染的患者, 需要积极寻找感染灶, 及时完善病原学证据并尽早启动抗生素治疗, 此外, 也应尽早考虑机会性感染预防, 建议使用抗真菌药和预防性治疗耶氏肺孢子菌肺炎[5]。对症支持性治疗也必不可少, 包括输血、治疗出血等。

## 8. SLE 合并 MAS 的预后

MAS 是 SLE 的一种罕见的、危及生命的过度炎症性疾病, Pierre-Edouard Gavand 等人认为基础疾病主要决定成人 HLH 的预后, 在他们的研究中, SLE 合并 MAS 患者总体预后良好, 死亡率为 5%, 相较于继发性 HLH 的 41%死亡率来说, 相对较低[21]。预后不良因素中, 神经系统表现及血小板减少通常预示着预后较差[34][35]。尽管狼疮患者的死亡率低于因恶性肿瘤和感染导致噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症患者的死亡率, 但与没有 MAS 的狼疮患者相比, 继发于狼疮的 MAS 患者死亡率更高[36]。

## 9. 小结

综上所述, 系统性红斑狼疮合并巨噬细胞活化综合征的患病率可能被低估, 目前尚无 SLE 合并 MAS 的确定的诊断标准, 但早期识别 MAS 的发生是控制病情发生发展的有效方法, 并且需要根据患者病情选择合适的治疗方案, 生物制剂的使用对于 SLE-MAS 患者来说可能有利有弊。本综述存在一些局限性, 例

如使用生物制剂治疗 MAS 的研究尚多数还局限于小规模样本量或病例报告, 未来需要进一步大规模的前瞻性研究来阐明各种生物制剂在 MAS 中的疗效和安全性, 以便改善患者预后并降低 MAS 发病率和死亡率。

## 参考文献

- [1] Clementi, R., Emmi, L., Maccario, R., Liotta, F., Moretta, L., Danesino, C., *et al.* (2002) Adult Onset and Atypical Presentation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Siblings Carrying *PRF1* Mutations. *Blood*, **100**, 2266-2266. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1030>
- [2] Griffin, G., Shenoi, S. and Hughes, G.C. (2020) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **34**, Article ID: 101515. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101515>
- [3] Wu, Y., Sun, X., Kang, K., Yang, Y., Li, H., Zhao, A., *et al.* (2024) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Current Treatment Advances, Emerging Targeted Therapy and Underlying Mechanisms. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01621-x>
- [4] Wafa, A., Hicham, H., Naoufal, R., Hajar, K., Rachid, R., Souad, B., *et al.* (2022) Clinical Spectrum and Therapeutic Management of Systemic Lupus Erythematosus-Associated Macrophage Activation Syndrome: A Study of 20 Moroccan Adult Patients. *Clinical Rheumatology*, **41**, 2021-2033. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06055-9>
- [5] Shakoory, B., Geerlinks, A., Wilejto, M., Kernan, K., Hines, M., Romano, M., *et al.* (2023) The 2022 EULAR/ACR Points to Consider at the Early Stages of Diagnosis and Management of Suspected Haemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome (HLH/MAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 1271-1285. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224123>
- [6] Gioia, C., Paroli, M., Izzo, R., Di Sanzo, L., Rossi, E., Pignatelli, P., *et al.* (2024) Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 5921. <https://doi.org/10.3390/ijms25115921>
- [7] Andersson, U. (2021) Hyperinflammation: On the Pathogenesis and Treatment of Macrophage Activation Syndrome. *Acta Paediatrica*, **110**, 2717-2722. <https://doi.org/10.1111/apa.15900>
- [8] Crayne, C.B., Albeituni, S., Nichols, K.E. and Cron, R.Q. (2019) The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>
- [9] Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., *et al.* (2019) 2019 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 1400-1412.
- [10] Kiriakidou, M. and Ching, C.L. (2020) Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, **172**, ITC81-ITC96. <https://doi.org/10.7326/aitc202006020>
- [11] Allen, C.E., Yu, X., Kozinetz, C.A. and McClain, K.L. (2007) Highly Elevated Ferritin Levels and the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **50**, 1227-1235. <https://doi.org/10.1002/pbc.21423>
- [12] La Rosée, P., Horne, A., Hines, M., von Bahr Greenwood, T., Machowicz, R., Berliner, N., *et al.* (2019) Recommendations for the Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Blood*, **133**, 2465-2477. <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
- [13] Zhao, Y., Zhang, Q., Li, Z., Zhang, L., Lian, H., Ma, H., *et al.* (2018) Central Nervous System Involvement in 179 Chinese Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chinese Medical Journal*, **131**, 1786-1792. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.237409>
- [14] Henter, J., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Imashuku, S., *et al.* (2006) HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [15] Henter, J.I., Elinder, G. and Ost, A. (1991) Diagnostic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Seminars in Oncology*, **18**, 29-33.
- [16] Seo, J.J. (2015) Hematopoietic Cell Transplantation for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Recent Advances and Controversies. *Blood Research*, **50**, 131-139. <https://doi.org/10.5045/br.2015.50.3.131>
- [17] Filipovich, A.H. (2009) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) and Related Disorders. *Hematology*, **2009**, 127-131. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.127>
- [18] Fardet, L., Galicier, L., Lambotte, O., Marzac, C., Aumont, C., Chahwan, D., *et al.* (2014) Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 2613-2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>

- [19] Knaak, C., Nyvlt, P., Schuster, F.S., Spies, C., Heeren, P., Schenk, T., *et al.* (2020) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients: Diagnostic Reliability of HLH-2004 Criteria and HScore. *Critical Care*, **24**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02941-3>
- [20] Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M.A. and Bosch, X. (2014) Adult Haemophagocytic Syndrome. *The Lancet*, **383**, 1503-1516. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61048-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61048-x)
- [21] Gavand, P., Serio, I., Arnaud, L., Costedoat-Chalumeau, N., Carvelli, J., Dossier, A., *et al.* (2017) Clinical Spectrum and Therapeutic Management of Systemic Lupus Erythematosus-Associated Macrophage Activation Syndrome: A Study of 103 Episodes in 89 Adult Patients. *Autoimmunity Reviews*, **16**, 743-749. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.010>
- [22] De Benedetti, F., Grom, A.A., Brogan, P.A., Bracaglia, C., Pardeo, M., Marucci, G., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Emapalumab in Macrophage Activation Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 857-865. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223739>
- [23] Galea, J., Ogunbenro, K., Hulme, S., Greenhalgh, A., Aarons, L., Scarth, S., *et al.* (2010) Intravenous Anakinra Can Achieve Experimentally Effective Concentrations in the Central Nervous System within a Therapeutic Time Window: Results of a Dose-Ranging Study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **31**, 439-447. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.103>
- [24] Mehta, P., Cron, R.Q., Hartwell, J., Manson, J.J. and Tattersall, R.S. (2020) Silencing the Cytokine Storm: The Use of Intravenous Anakinra in Haemophagocytic Lymphohistiocytosis or Macrophage Activation Syndrome. *The Lancet Rheumatology*, **2**, e358-e367. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30096-5](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30096-5)
- [25] Phadke, O., Rouster-Stevens, K., Giannopoulos, H., Chandrakasan, S. and Prahalad, S. (2021) Intravenous Administration of Anakinra in Children with Macrophage Activation Syndrome. *Pediatric Rheumatology*, **19**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00585-3>
- [26] Kübler, L., Bittmann, I. and Kuipers, J.G. (2020) Macrophage Activation Syndrome Triggered by Active Systemic Lupus Erythematosus: Successful Treatment by Interleukin-1 Inhibition (Anakinra). *Zeitschrift für Rheumatologie*, **79**, 1040-1045. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00836-w>
- [27] Zhang, G., Liu, W., Zhang, X. and Liu, L. (2021) Rescued from Desperation: Adult-Onset Still's Disease with Life-Threatening Interstitial Lung Disease and Macrophage Activation: Successful Treatment by Tocilizumab. *Zeitschrift für Rheumatologie*, **81**, 335-338. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-01063-7>
- [28] Wu, J., Sun, L., Tang, X., Zheng, Q., Guo, L., Xu, L., *et al.* (2021) Effective Therapy of Tocilizumab on Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Refractory Macrophage Activation Syndrome. *Modern Rheumatology*, **32**, 1114-1121. <https://doi.org/10.1093/mr/roab119>
- [29] Yamabe, T., Ohmura, S., Uehara, K. and Naniwa, T. (2021) Macrophage Activation Syndrome in Patients with Adult-Onset Still's Disease under Tocilizumab Treatment: A Single-Center Observational Study. *Modern Rheumatology*, **32**, 169-176. <https://doi.org/10.1080/14397595.2021.1899565>
- [30] Novick, D., Kim, S., Fantuzzi, G., Reznikov, L.L., Dinarello, C.A. and Rubinstein, M. (1999) Interleukin-18 Binding Protein: A Novel Modulator of the Th1 Cytokine Response. *Immunity*, **10**, 127-136. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80013-8](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80013-8)
- [31] Ahmed, A., Merrill, S.A., Alsawah, F., Bockenstedt, P., Campagnaro, E., Devata, S., *et al.* (2019) Ruxolitinib in Adult Patients with Secondary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Open-Label, Single-Centre, Pilot Trial. *The Lancet Haematology*, **6**, e630-e637. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30156-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30156-5)
- [32] Jung, J.I., Kim, J.Y., Kim, M.H., Park, J.K., Lee, E.Y., Lee, E.B., *et al.* (2023) Successful Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus with Ruxolitinib: A Case Report. *Journal of Rheumatic Diseases*, **31**, 125-129. <https://doi.org/10.4078/jrd.2023.0027>
- [33] Song, Z., Yao, H., Jin, Y., Li, X., Jia, Y., He, J., *et al.* (2024) Ruxolitinib as a Salvage Therapy in Adult-Onset Macrophage Activation Syndrome: Insights from Eight Cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **83**, 1798-1799. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-226433>
- [34] Harnchoowong, S., Soponkanaporn, S., Vilaiyuk, S., Lerkvaleekul, B. and Pakakasama, S. (2022) Central Nervous System Involvement and Thrombocytopenia as Predictors of Mortality in Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 941318. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.941318>
- [35] Wang, J., Rong, W. and Yan, H. (2024) Eighty-Six Cases of Clinical Characteristics and Outcomes of Systemic Lupus Erythematosus-Associated Macrophage Activation Syndrome: A Meta-Analysis Study. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1364. <https://doi.org/10.1002/iid3.1364>
- [36] Ahn, S.S., Yoo, B., Jung, S.M., Lee, S., Park, Y. and Song, J.J. (2017) In-Hospital Mortality in Febrile Lupus Patients Based on 2016 EULAR/ACR/PRINTO Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **47**, 216-221. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.002>